

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-74077

(P2017-74077A)

(43) 公開日 平成29年4月20日(2017.4.20)

(51) Int.Cl.			F I			テーマコード (参考)	
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)	C 1 2 Q	1/02	Z N A	4 B 0 2 9	
C 1 2 Q	1/68	(2006.01)	C 1 2 Q	1/68	A	4 B 0 6 3	
C 1 2 N	15/09	(2006.01)	C 1 2 N	15/00	F		
C 1 2 M	1/00	(2006.01)	C 1 2 M	1/00	A		

審査請求 有 請求項の数 5 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2017-19946 (P2017-19946)
 (22) 出願日 平成29年2月6日(2017.2.6)
 (62) 分割の表示 特願2012-275059 (P2012-275059) の分割
 原出願日 平成24年12月17日(2012.12.17)

(出願人による申告)平成24年度、農林水産省、新たな農林水産政策を推進する実用技術開発事業、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願

(71) 出願人 501203344
 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構
 茨城県つくば市観音台3-1-1
 (71) 出願人 504160781
 国立大学法人金沢大学
 石川県金沢市角間町ヌ7番地
 (74) 代理人 100106002
 弁理士 正林 真之
 (72) 発明者 小堀 真珠子
 茨城県つくば市観音台2-1-12 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構 食品研究部門内

最終頁に続く

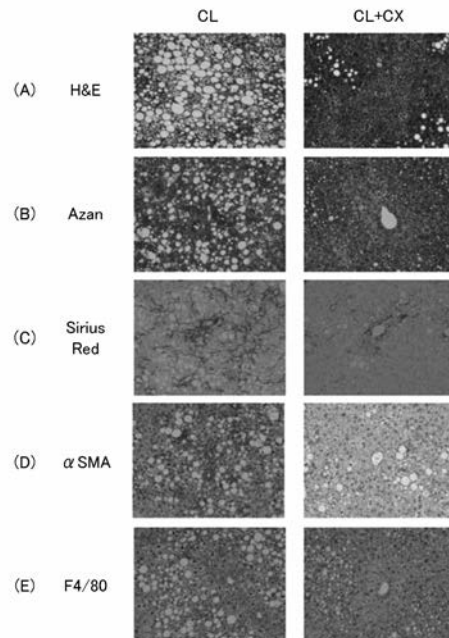
(54) 【発明の名称】非アルコール性脂肪肝治療用組成物、非アルコール性脂肪肝の治療剤の候補物質のスクリーニング方法及びDNAチップ

(57) 【要約】

【課題】非アルコール性脂肪肝を治療するための治療用組成物、非アルコール性脂肪肝の治療剤の候補物質のスクリーニング方法、及び該スクリーニング方法において用いられるDNAチップを提供すること。

【解決手段】本発明は、 β -クリプトキサンチンを含む、非アルコール性脂肪肝治療用組成物を提供する。また、本発明は、少なくとも1つの候補物質と、培養肝細胞とを接触させる接触工程と、上記接触工程の後に、 β -クリプトキサンチンの投与により発現が抑制される遺伝子の発現を検出する検出工程と、 β -クリプトキサンチンの投与により発現が抑制される遺伝子の発現を抑制した候補物質を選択する選択工程と、を含む非アルコール性脂肪肝の治療剤の候補物質のスクリーニング方法を提供する。

【選択図】図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 1 つの候補物質と、培養肝細胞とを接触させる接触工程と、
前記接触工程の後に、
- クリプトキサンチンの投与により発現が抑制される遺伝子の発現を検出する検出工程と、

- クリプトキサンチンの投与により発現が抑制される遺伝子の発現を抑制した候補物質を選択する選択工程と、を含む非アルコール性脂肪肝の治療剤の候補物質のスクリーニング方法。

【請求項 2】

前記 - クリプトキサンチンの投与により発現が抑制される遺伝子が C 1 Q B、C D 5 2、C D 6 8、C D 7 4、C O L 1 A 1、C Y B A、C D 6 4、H L A - D Q A 1、H L A - D Q A 2、H L A - D Q B 1、H L A - D Q B 2、H L A - D R B 1、H L A - D R B 5、L Y Z のうちのいずれか 1 つ以上である請求項 1 に記載のスクリーニング方法。

10

【請求項 3】

前記非アルコール性脂肪肝が非アルコール性脂肪肝炎である請求項 2 に記載のスクリーニング方法。

【請求項 4】

C 1 Q B、C D 5 2、C D 6 8、C D 7 4、C O L 1 A 1、C Y B A、C D 6 4、H L A - D Q A 1、H L A - D Q A 2、H L A - D Q B 1、H L A - D Q B 2、H L A - D R B 1、H L A - D R B 5、L Y Z のうちのいずれか 2 つ以上の DNA を検出可能なオリゴヌクレオチドプローブを備える DNA チップ。

20

【請求項 5】

配列番号 1 ~ 3 0 記載の配列又はその相補配列を有するオリゴヌクレオチドプローブを 2 種以上備える DNA チップ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、非アルコール性脂肪肝治療用組成物、非アルコール性脂肪肝の治療剤の候補物質のスクリーニング方法及び DNA チップに関する。

【背景技術】

30

【0002】

日本における肝疾患の罹患者は急増している。罹患者が増加している肝疾患のうち、特に、食生活の欧米化に伴う、脂肪及びコレステロールの摂取量の増加を原因とする非アルコール性脂肪肝の増加が指摘されている。現在では、成人の 4 人に 1 人は非アルコール性脂肪肝に罹患しているものと推計されている。

【0003】

非アルコール性脂肪肝は、肝臓に脂肪が蓄積した状態である単純性脂肪肝、ならびに、肝臓に脂肪が蓄積した脂肪肝の状態からさらに炎症及び線維化が生じた非アルコール性脂肪肝炎に大別される。非アルコール性脂肪肝炎は、さらに肝硬変や肝癌へと進行し得るうえ、メタボリックシンドロームを高頻度に合併し得るので問題視されている。

40

【0004】

非アルコール性脂肪肝炎の予防及び治療に有効な化合物として、ビタミン E (非特許文献 1)、ピルビン酸 (特許文献 1) クルクミン類 (特許文献 2) 等が報告されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献 1】特許公開 2 0 1 1 - 2 3 6 1 6 0 号公報

【特許文献 2】特許公開 2 0 0 7 - 3 2 0 8 6 4 号公報

【非特許文献】

【0006】

50

【非特許文献1】N. Engl. J. Med., 2010: 362: 1675 - 1685

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかし、非アルコール性脂肪肝について確立された治療方法は未だ存在せず、非アルコール性脂肪肝の症状を治療できる医薬品の開発が求められている。

【0008】

本発明は、上記課題を解決するためになされたものであり、非アルコール性脂肪肝を治療するための治療用組成物、非アルコール性脂肪肝の治療剤の候補物質のスクリーニング方法、及び該スクリーニング方法において用いられるDNAチップの提供を目的とする。

10

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、
- クリプトキサンチンを組成物によれば上記課題を解決できることを見出し、本発明を完成するに至った。具体的には、本発明は下記のものを提供する。

【0010】

(1)
- クリプトキサンチンを含む、非アルコール性脂肪肝治療用組成物。

【0011】

(2) 上記非アルコール性脂肪肝が非アルコール性脂肪肝炎である(1)に記載の治療用組成物。

20

【0012】

(3) 少なくとも1つの候補物質と、培養肝細胞とを接触させる接触工程と、
上記接触工程の後に、
- クリプトキサンチンの投与により発現が抑制される遺伝子の発現を検出する検出工程と、

- クリプトキサンチンの投与により発現が抑制される遺伝子の発現を抑制した候補物質を選択する選択工程と、を含む非アルコール性脂肪肝の治療剤の候補物質のスクリーニング方法。

【0013】

(4) 上記
- クリプトキサンチンの投与により発現が抑制される遺伝子がC1QB、CD52、CD68、CD74、COL1A1、CYBA、CD64、HLA-DQA1、HLA-DQA2、HLA-DQB1、HLA-DQB2、HLA-DRB1、HLA-DRB5、LYZのうちのいずれか1つ以上である(3)に記載のスクリーニング方法。

30

【0014】

(5) 上記非アルコール性脂肪肝が非アルコール性脂肪肝炎である(4)に記載のスクリーニング方法。

【0015】

(6) C1QB、CD52、CD68、CD74、COL1A1、CYBA、CD64、HLA-DQA1、HLA-DQA2、HLA-DQB1、HLA-DQB2、HLA-DRB1、HLA-DRB5、LYZのうちのいずれか2つ以上のDNAを検出可能なオリゴヌクレオチドプローブを備えるDNAチップ。

40

【0016】

(7) 配列番号1~30記載の配列又はその相補配列を有するオリゴヌクレオチドプローブを2種以上備えるDNAチップ。

【発明の効果】

【0017】

本発明によれば、非アルコール性脂肪肝を治療するための治療用組成物、非アルコール性脂肪肝の治療剤の候補物質のスクリーニング方法、及び該スクリーニング方法において用いられるDNAチップが提供される。

【図面の簡単な説明】

【0018】

50

【図1】 - クリプトキサンチンによる非アルコール性脂肪肝炎の治療効果を示す、マウス肝臓組織の染色結果を示す図である。

【図2】 - クリプトキサンチンによるマウスの脂肪肝炎の治療効果を示す、DNAチップを用いた評価結果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0019】

以下、本発明の実施形態について説明する。なお、本発明は以下の実施形態に限定されない。

【0020】

<非アルコール性脂肪肝を治療するための治療用組成物>

本発明の治療用組成物は、 - クリプトキサンチンを含む。 - クリプトキサンチンは、ウンシュウミカン等の柑橘類等に多く含まれるカロテノイドであり、プロビタミンAとしての特性を備えており、抗酸化性、抗癌作用、歯周病の予防及び改善等の作用を有することが知られている(例えば、*Biol, Pharm. Bull*, 1995: 18(2): 227、特許公開2007-246448号公報等を参照)。

【0021】

また、 - クリプトキサンチンの血中濃度と、肝障害マーカーの1つである血中 - GTP濃度との間に負の相関があることが報告されている(*Journal of Epidemiology*, Vol. 15, No. 5 September 2005)。また、喫煙者における血中 - クリプトキサンチンが酸化ストレスに対する保護効果を有し、メタボリックシンドロームの発症を抑制し得ることが報告されている(*British Journal of Nutrition* (2008), 100, 1297-1306)。

【0022】

しかし、本発明者らの検討による結果、 - クリプトキサンチンは、特定の遺伝子の発現を制御することにより、非アルコール性脂肪肝の治療効果をも有することが実証された。このような治療効果は、 - クリプトキサンチンの血中濃度と、特定の肝障害マーカー及び酸化ストレスとの関連を示唆しているに過ぎない従来知見からは予測しがたいことである。

【0023】

なお、本発明において「非アルコール性脂肪肝」とは、単純性脂肪肝又は非アルコール性脂肪肝炎を指す。また、本発明において「治療」とは、非アルコール性脂肪肝の完治や根治だけでなく、非アルコール性脂肪肝の症状の軽減をも指す。

【0024】

本発明の治療用組成物の形態は特に限定されない。本発明の治療用組成物は、公知の製剤化技術によって所望の剤形(液剤、カプセル剤、顆粒剤、エキス剤、錠剤等)に調製できる。

【0025】

本発明の治療用組成物の使用量は特に限定されず、得ようとする治療効果に応じて適宜調整できる。例えば、 - クリプトキサンチンの血中濃度が、1時間~数日間(例えば、1~14日間)にわたって、 $0.2 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 2.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ となるように、単回又は複数回投与してもよい。また、本発明の治療用組成物は経口投与、静脈内投与、腹腔内投与等の投与方法で使用できる。また、本発明の治療用組成物の投与対象は、哺乳類(ヒト、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ブタ、ウマ等)、鳥類、爬虫類、両生類、魚類等であってもよい。

【0026】

本発明の治療用組成物は、脂肪の蓄積を抑制できるだけでなく、線維化や炎症をも抑制できるため、非アルコール性脂肪肝のうち、非アルコール性脂肪肝炎を好ましく治療できる。

【0027】

10

20

30

40

50

非アルコール性脂肪肝の治療効果は、非アルコール性脂肪肝や、該脂肪肝から生じる炎症、線維化において特徴的に発現する遺伝子（後述する）の発現の有無、その発現量、ALT（GPT）及びAST（GOT）等の測定結果を確認することで判断できる。また、肝臓組織の染色により、脂肪の蓄積量や、線維化及び/又は炎症の有無を確認することでも判断できる。炎症の有無は、組織中のクッパー細胞及び/又は星細胞等の活性化の有無を確認することで判断できる。

【0028】

<スクリーニング方法>

本発明者は、非アルコール性脂肪肝（高脂肪食や高コレステロール食の摂取によって生じた脂肪肝及び脂肪肝炎等）、及び、本発明の治療用組成物によって非アルコール性脂肪肝が治療された後の肝臓等における遺伝子発現プロファイルを、DNAマイクロアレイを用いて解析した。その結果、非アルコール性脂肪肝において特徴的に発現する遺伝子を特定した（表1参照）。従って、候補物質による、該遺伝子の発現の有無や発現量を検討し、所望の効果を奏する候補物質を選択することにより、本発明の治療用組成物と同様に非アルコール性脂肪肝を治療できる治療剤の候補物質をスクリーニングできる。

10

【0029】

具体的には、本発明のスクリーニング方法は、少なくとも1つの候補物質と、培養肝細胞とを接触させる接触工程と、上記接触工程の後に、 γ -クリプトキサンチンの投与により発現が抑制される遺伝子の発現を検出する検出工程と、 γ -クリプトキサンチンの投与により発現が抑制される遺伝子の発現を抑制した候補物質を選択する選択工程と、を含む。なお、本発明において、「遺伝子」とは、DNA又はmRNAを指すが、DNAの発現は、PCRやサザンブロッティング等によって直接的に検出することができる。また、mRNAの発現は、逆転写PCRやノーザンブロッティング等によって直接的に検出することができる。また、ウエスタンブロッティング等によって、DNAやmRNAの発現に伴って合成されるタンパク質を検出することで、DNAやmRNAの発現を間接的に検出することもできる。また、本発明において遺伝子の発現が「抑制される」とは、 γ -クリプトキサンチンの投与の有無以外は同一の条件下で遺伝子の発現を比較した場合に、 γ -クリプトキサンチンを投与した場合における遺伝子の発現量が、 γ -クリプトキサンチンを投与しない場合における遺伝子の発現量よりも低いことを指す。

20

【0030】

接触工程において使用される培養肝細胞は、肝由来の細胞であれば特に限定されないが、マウス初代肝細胞、正常ヒト肝細胞、HepG2肝細胞、H4IIE肝細胞等が挙げられる。

30

【0031】

検出工程における、 γ -クリプトキサンチンの投与により発現が抑制される遺伝子の発現の有無や発現量は、DNAマイクロアレイ、リアルタイムPCR、ウエスタンブロッティング、免疫組織染色法等公知の方法で特定できる。「 γ -クリプトキサンチンの投与により発現が抑制される遺伝子」とは、 γ -クリプトキサンチンと接触した肝細胞内において発現が抑制される遺伝子を指す。具体的に、「 γ -クリプトキサンチンの投与により発現が抑制される遺伝子」としては、表1に記載されたヒトDNAが挙げられる。表1に記載されたヒトDNAのうち、C1QB、CD52、CD68、CD74、COL1A1、CYBA、CD64、HLA-DQA1、HLA-DQA2、HLA-DQB1、HLA-DQB2、HLA-DRB1、HLA-DRB5、LYZのうちのいずれか1つ以上は、非アルコール性脂肪肝において特徴的に誘導される遺伝子であり、該遺伝子の発現を抑制する候補物質を探索することにより、本発明の治療用組成物と同様の効果を奏する治療剤の候補物質を効率的にスクリーニングできる点で好ましい。

40

【0032】

【表 1】

配列番号	遺伝子記号	プローブ ID	プローブ 配列
1	C1QB	NM_000491.3-1044-657-30	CTCTCGAGGGAACCTGTGCGTGAACCTCAT
2	CCL15	NM_032965.4-1080-611-30	CAGGCCAGTTCATAAATGATGCAGAGACA
3	CCL23	NM_005064.3-641-322-30	TCCTGGAGAGTTACTTTGAAACGAACAGCG
4	CCND1	NM_053056.2-4304-3504-30	CTTCATCTGATCGGGGGCGTAGCATCATAG
5	CCR5	NM_001123396.1-2335-1336-30	ACCAAGCCACGCAGGTGACAGAGACTCTTG
6	CD11C	NM_000887.3-4666-3721-30	TTGTCTTGTCAAGGTTCCAACCTGGAAACCC
7	CD18	NM_000211.3-2977-2363-30	AGGCATCGTGCTGATCGGCATTCTCCTGCT
8	CD206	NM_002438.2-5171-4239-30	TGGACCCCTTCTAAACCGTCTTCCAACGTGG
9	CD52	NM_001803.2-523-276-30	TTCAGTTGAGGTGACACGTCTCAGCCTTAG
10	CD54	NM_000201.2-3249-2305-30	AGAAGAAGTGGCCCTCCATAGACATGTGTA
11	CD68	NM_001251.2-1872-1311-30	CCCTTATTTCTCGACACGCAACTGGCTCA
12	CD74	NM_001025159.2-1698-1001-30	AGTGAGTCACTGGAACCTGGAGGACCC GTCT
13	COL1A1	NM_000088.3-5927-5296-30	GTGTTGCTGAAAGACTACCTCGTTCCTTGTC
14	CXCR4	NM_001008540.1-1912-1585-30	GCCAAGTTCTTAGTTGCTGTATGTCTCGTG
15	CXCL16	NM_022059.2-2344-2060-30	GTCCCAAATCTCTCTCCCAGTACACCAGTT
16	CYBA	NM_000101.3-778-417-30	ATTGCGAGCGGCATCT ACCTACTGGCGGCT
17	DDIT3	NM_001195056.1-1191-597-30	AATCTTCACCACTCTTGACCCTGCTTCTCT
18	CD64	NM_004106.1-591-485-30	ATTCTAGTCTCACTCTCTTGTCCACCCTT
19	CD32	NM_004001.4-2174-1206-30	TGAAGCTCCCTGTCTGAAAGCCACAGACA
20	HLA-DQA1	NM_002122.3-1542-780-30	CTGCGTTC AGTTGGTGCTTCCAGACACCAA
21	HLA-DQA2	NM_020056.4-1152-588-30	TCACCTTCCTCCCTTCTGCTGATGAGATTT
22	HLA-DQB1	NM_002123.4-1656-898-30	TATCACTCTTCTGTGATGCCTGCTTATGCC
23	HLA-DQB2	NM_001198858.1-1122-604-30	TCATTAGGAATGGTGACTGGACCTTCCAGA
24	HLA-DRB1	NM_001243965.1-1233-859-30	ACACTCTGGACTTCAGCCAAGAGGATTCT
25	HLA-DRB5	NM_002125.3-1171-643-30	TCACAGTGGAATGGAGAGCACAGTCTGAAT
26	IFNGR1	NM_000416.2-2138-1812-30	CCAGATAGGTTACCAGTAACGGAACAGTAT
27	IL10RB	NM_000628.4-1966-1791-30	GATCTGAAAATCGACCTCAACTCAAGGGTG
28	LYZ	NM_000239.2-1516-1180-30	CAAATACCAGCTGATGAAGGCATCTGATG
29	MSR1	NM_138715.2-3761-3232-30	CTACTTATGCGTAAGTGGTATGCATGGGAT
30	VCAM1	NM_001078.3-3220-2528-30	CTGAGAGGCAGACTTCCCTGAATGTATTGA

10

20

30

【0033】

また、本発明の治療用組成物と同様に非アルコール性脂肪肝を治療できる候補物質のスクリーニングにおいては、C1QB、CD52、CD68、CD74、COL1A1、CYBA、CD64、HLA-DQA1、HLA-DQA2、HLA-DQB1、HLA-DQB2、HLA-DRB1、HLA-DRB5、LYZのうちのいずれか2つ以上の遺伝子を検出可能なオリゴヌクレオチドプローブを備えるDNAチップを使用できる。また、本発明の治療用組成物と同様に非アルコール性脂肪肝を治療できる候補物質のスクリーニングにおいては、配列番号1～30記載の配列又はその相補配列を有するオリゴヌクレオチドプローブを2種以上備えるDNAチップを使用できる。さらに、C1QB、CD52、CD68、CD74、COL1A1、CYBA、CD64、HLA-DQA1、HLA-DQA2、HLA-DQB1、HLA-DQB2、HLA-DRB1、HLA-DRB5、LYZのうちのいずれか2つ以上の遺伝子や、配列番号1～30記載の配列又はその相補配列に対応するタンパク質を検出可能なプロテインチップも使用できる。

40

50

【0034】

本発明のDNAチップやプロテインチップは公知の製造方法によって、基板にオリゴヌクレオチドプローブやタンパク質を配置することで得られ、該DNAチップ又はプロテインチップによって、候補物質の非アルコール性脂肪肝に対する治療効果を簡便に検討することができる。

【実施例】

【0035】

以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0036】

<実施例1： - クリプトキサンチンによる非アルコール性脂肪肝炎の治療効果 - 1 >

(1) 高脂肪高コレステロール食によって脂肪肝炎を誘導したマウス(図1中「CL」)、(2) 高脂肪高コレステロール食によって脂肪肝炎を誘導した後に、 - クリプトキサンチンを摂取させたマウス(図1中「CL+CX」)のそれぞれの肝臓組織の染色を行った。なお、(2)のマウスには、 - クリプトキサンチン量が0.003質量%である試料を84日間にわたって摂食させた。

【0037】

なお、本試験において行った染色は下記の通りである。

(A) Hematoxylin Eosin 染色(図1中「H&E」): 該染色により、細胞核、細胞質等が染色される。脂肪は染色されず、白い部分として残る。

(B) Azan 染色(図1中「Azan」): 該染色により、線維化された部分が染色される。

(C) Sirius Red 染色(図1中「Sirius Red」): 該染色により、線維化された部分が染色される。

(D) SMA 染色(図1中「SMA」): 該染色により、活性化された星細胞を染色する。星細胞の活性化は、肝臓中に炎症反応が生じさせ、コラーゲンの過剰産生をもたらして肝臓中に沈着させる。

(E) F4/80 染色(図1中「F4/80」): 該染色により、活性化されたクッパー細胞を染色する。クッパー細胞の活性化は、肝臓中に炎症反応が生じていることを示す。

【0038】

図1に示される通り、 - クリプトキサンチンは、肝臓の脂肪化を抑制した(A)。また、 - クリプトキサンチンは、線維化を抑制した(B、C)。また、 - クリプトキサンチンは、炎症を抑制した(D、E)。

【0039】

<実施例2： - クリプトキサンチンによる非アルコール性脂肪肝炎の治療効果 - 2 >

(1) 正常肝を有するマウス(図2中「コントロール」)、(2) 高脂肪高コレステロール食によって脂肪肝炎を誘導したマウス(図2中「脂肪肝炎」)、(3) 高脂肪高コレステロール食によって脂肪肝炎を誘導した後に、 - クリプトキサンチンを摂取させたマウス(図2中「脂肪肝炎+ - クリプトキサンチン」)のそれぞれの肝臓組織中の遺伝子発現を、DNAチップを用いて検討した。なお、(3)のマウスには、 - クリプトキサンチン量が0.003質量%である試料を84日間にわたって摂食させた。

【0040】

各遺伝子の発現量を蛍光強度の相対値として示した結果を図2に示す。なお、本試験で用いたDNAチップによって検出した遺伝子は図2の横軸に示される。

【0041】

なお、図2中のマウス遺伝子記号について、「Ccl6」、「H2-aa」、「H2-ab1」、「H2-eb1」、「Lyz2」は、それぞれ、表1中のヒト遺伝子記号「CCL15又はCCL23」、「HLA-DQA1又はHLA-DQA2」、「HLA-DQB1又はHLA-DQB2」、「HLA-DRB1又はHLA-DRB5」、「LYZ」に対応する。

10

20

30

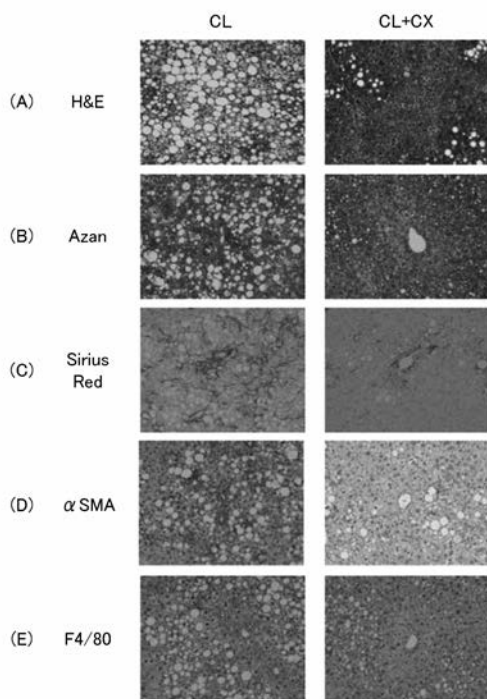
40

50

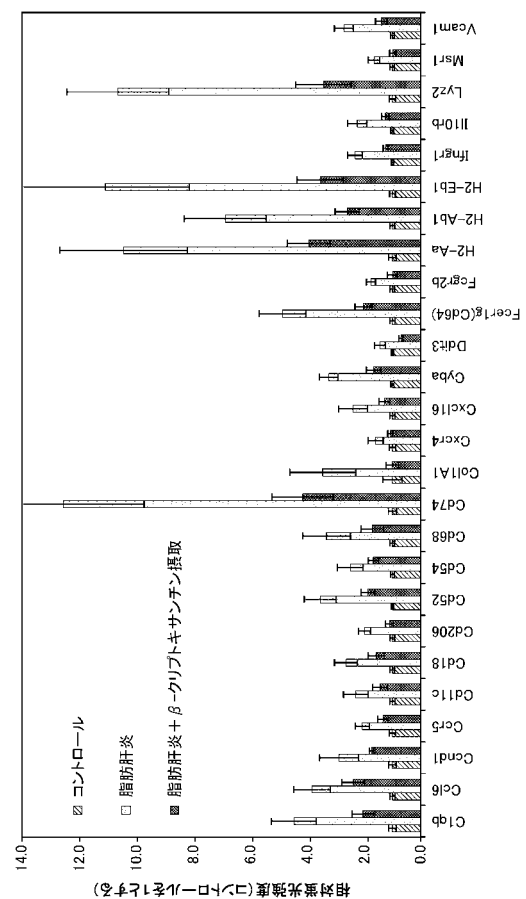
【 0 0 4 2 】

図 2 に示される通り、脂肪肝炎において特徴的に誘導される遺伝子の発現が、 β -クリプトキサンチンの摂取によって低減されていた。脂肪肝炎において特徴的に誘導される遺伝子のうち、特に、C1qb、Cd52、Cd68、Cd74、Col1a1、Cyba、Cd64、H2-aa (HLA-DQA1又はHLA-DQA2)、H2-ab1 (HLA-DQB1又はHLA-DQB2)、H2-eb1 (HLA-DRB1又はHLA-DRB5)、Lyz2 (LYZ) の発現が、 β -クリプトキサンチンの摂取によって低減されていた。

【 図 1 】



【 図 2 】



【配列表】

2017074077000001.app

フロントページの続き

(72)発明者 杉浦 実

静岡県静岡市清水区興津中町485-6 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構 果樹茶業研究部門内

(72)発明者 小川 一紀

広島県東広島市安芸津町三津301-2 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構 果樹茶業研究部門内

(72)発明者 太田 嗣人

石川県金沢市角間町又7番地 国立大学法人金沢大学内

Fターム(参考) 4B029 AA07 BB01 BB11 BB20 CC02 CC03 FA15

4B063 QA13 QA18 QQ02 QQ08 QQ42 QQ52 QR32 QR35 QR41 QR55

QR62 QR72 QR77 QS32 QS36 QX01 QX02